

RÉACTIONS CUTANÉES INDÉSIRABLES À LA CHIMIOTHÉRAPIE ET LEURS TRAITEMENTS

G.E. PIÉRARD (1), P. PAQUET (2), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (3), A. RORIVE (4), P. QUATRESOOZ (5)

RÉSUMÉ : La chimiothérapie est un composant essentiel de la prise en charge multidisciplinaire de nombreux cancers. Des réactions cutanées aux agents de la chimiothérapie sont relativement fréquentes et leur morbidité peut être importante. Il convient de les identifier avec précision afin de choisir les moyens les plus adéquats pour les prévenir ou les traiter. L'examen dermatopathologique est précieux au stade du diagnostic.
MOTS-CLÉS : Cancer - Chimiothérapie - Effet médicamenteux indésirable - Toxidermie

INTRODUCTION

Le nombre de patients cancéreux pouvant bénéficier d'une chimiothérapie performante est en accroissement constant. De nouvelles molécules actives contre certains cancers sont régulièrement mises sur le marché. Elles ont des mécanismes d'action de mieux en mieux décodés et ont ainsi des indications précises en oncologie. Les perspectives de la chimiothérapie définissent son type : chimiothérapie à but thérapeutique ou palliatif en cas de dissémination, chimiothérapie adjuvante après mise en rémission complète, chimiothérapie néoadjuvante s'il s'agit de préparer l'acte thérapeutique principal en réduisant la masse tumorale ou son évolutivité.

Les résultats sont appréciés de manière objective en mesurant les lésions cibles. La qualité de la réponse (progression, stabilisation, réponse minimale, partielle, supérieure à 50% ou complète) et la durée de réponse sont les critères principaux. L'allongement de la médiane de survie sous traitement reste le critère d'efficacité le plus robuste.

La toxicité de la chimiothérapie est gradée en 5 niveaux dans ses différents aspects (hématologique, cutanée, état général, ...) selon un ensemble de paramètres définis par l'OMS. Dans ce cadre, les effets cutanés indésirables ne sont pas rares, et ils peuvent entraîner une morbidité importante imposant parfois une adaptation, voire même un arrêt du plan thérapeutique. Cette revue rapporte les effets cutanés les plus typiques consécutifs à certaines chimiothérapies (Tableau I). Nous en discutons une prise en charge éventuelle sur le plan dermatologique.

(1) Chargé de Cours, Chef de Service, (2) Chercheur qualifié (3) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (5) Maître de Conférence, Chef de Laboratoire, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, Liège.
(4) Chef de Clinique adjoint, Service d'Oncologie Médicale, CHU du Sart Tilman, Liège.

CUTANEOUS ADVERSE REACTIONS TO CHEMOTHERAPY AND THEIR MANAGEMENT

SUMMARY : Chemotherapy is an essential component in the multidisciplinary management of many cancers. Skin reactions to chemotherapeutics are rather frequent, and their morbidity may be significant. It is wise to identify them with precision in order to choose the most adequate preventive and therapeutic measures. The dermatopathology assessment is helpful for the diagnostic.

KEYWORDS : Cancer - Chemotherapy - Adverse drug effect - Cutaneous drug reaction

ALOPÉCIE

Le cycle pileux comporte trois phases successives qui sont appelées anagène pour la croissance, catagène pour la régression et télogène pour la quiescence. Ce cycle se termine par la téloptose ou phase exogène au moment de la chute du cheveu. Certains cytostatiques altèrent la phase anagène et provoquent des constrictions du cheveu par l'inhibition de la prolifération cellulaire. Les mêmes médicaments peuvent interrompre la phase anagène en provoquant un effluvium anagène (1). La cytarabine, les taxanes, l'étoposide, les vinca-alcaloïdes, les camptothécines, la bléomycine et la dactinomycine sont les agents classiquement reconnus être des responsables majeurs de ce problème (2, 3). Le développement de l'effluvium anagène dépend en outre de la dose administrée et des modalités d'administration. Lors de la repousse, l'aspect de la chevelure peut être modifié. Une absence de repousse est très rare, mais a été signalée après

TABLEAU I : CLASSIFICATION CLINIQUE DES LÉSIONS DERMATOLOGIQUES INDUITES PAR DES CHIMIOTHÉRAPIES.

Alopécie
Eruption acnéiforme
Erythème acral
Erythème polymorphe - syndrome de Stevens-Johnson
Hidradénite eccrine neutrophilique
Hyperpigmentation
Intertrigo
Kératose actinique enflammée
Mucite
Nécrolyse épidermique toxique
Onychopathie
Purpura
Réaction de rappel d'irradiation
Réaction simulant une connectivite
Réaction urticarienne
Toxidermie morbilliforme
Vasculite leucocytoclasique
Xérose

administration de busulfan en thérapie pulsée ainsi qu'après administration de taxanes.

Des moyens physiques, tels qu'une hypothermie du cuir chevelu ou un bandage compressif en bordure du crâne pourraient limiter l'impact d'une perfusion de ces agents chimiothérapeutiques sur le cycle pileux (1). Ces moyens physiques ne peuvent cependant être laissés en place qu'un temps limité; ils sont donc inadaptés pour la prévention d'une alopecie lors de traitements administrés en perfusion prolongée ou *per os*. De plus, ils exposent théoriquement au risque de métastases au niveau du cuir chevelu.

ERUPTION ACNÉIFORME

Une éruption acnéiforme auto-limitée en extension et en durée représente l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement par des inhibiteurs du récepteur de «l'Epidermal Growth Factor» (EGFR). Il s'agit d'une éruption paroxystique survenant une dizaine de jours après l'initiation du traitement (4, 5). Ces lésions sont souvent prurigineuses ou douloureuses. Il existe une relation directe entre la dose administrée de l'anti-EGFR, l'extension des lésions acnéiformes et la réponse thérapeutique anti-cancéreuse (6).

Des éruptions folliculaires sont également possibles suite à la prise d'autres cytostatiques. La doxorubicine et la dactinomycine en sont des exemples (3, 7). Le diagnostic différentiel comprend les folliculites à germes Gram négatif, celles à *Malassezia*, l'acné stéroïdienne, le zona disséminé, et la pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Le développement de kystes du visage est un des effets secondaires du sorafenib.

La stratégie thérapeutique repose principalement sur l'emploi du peroxyde de benzoyle topique (5). Les inhibiteurs topiques de la calcineurine pourraient être envisagés. La prise orale de tétracyclines serait bénéfique par un mécanisme anti-inflammatoire.

ERYTHÈME ACRAL

L'érythème acral ou érythrodysesthésie palmo-plantaire correspond à des placards érythémateux, enflés et douloureux pouvant évoluer vers la formation de bulles ou d'une desquamation, l'ensemble régressant en moins d'un mois, mais pouvant récidiver avec une intensité accrue lors de phases ultérieures de la chimiothérapie (8). Les agents impliqués sont la cytarabine, le fluorouracile, l'hydroxyurée et, plus rarement, la gemcitabine, le méthotrexate,

le palitaxel, l'étoposide et le cisplatine (9-11). Le diagnostic différentiel doit être établi avec une réaction du greffon contre l'hôte (GVHR), un érythème polymorphe, voire une érythromélie. Le syndrome main-pied, également très fréquent avec le sorafenib peut s'accompagner d'une kératodermie invalidante. Le sorafenib est également responsable d'un érythème du visage et du cuir chevelu (5).

Des compresses froides soulagent la douleur. Des applications biquotidiennes d'un corticoïde puissant pendant les 2 à 3 jours précédant l'administration du cytostatique peuvent être utiles (12). Dans les formes sévères, la prise orale de corticoïdes s'avère parfois nécessaire. Dans les cas se compliquant du développement d'une hyperkératose des zones de frottement, l'emploi d'agents kératolytiques, voire de semelles adaptées peut être utile.

ERYTHÈME POLYMORPHE

L'érythème polymorphe et sa forme plus sévère, le syndrome de Stevens-Johnson, sont caractérisés par des lésions érythémateuses à centre grisâtre. Il s'agit le plus souvent d'un processus réactionnel à distance d'une infection par *Herpes simplex* ou *Mycoplasma pneumoniae*.

Le fluorouracile, le docetaxel et le rituximab ont été rapportés être responsables d'un érythème polymorphe (13, 14). Le diagnostic différentiel doit évoquer certaines toxidermies y compris l'érythème pigmenté fixe et une nécrolyse épidermique toxique (15).

En cas de syndrome de Stevens-Johnson, l'arrêt de l'agent responsable est impératif. Des soins méticuleux prévenant une infection des lésions érodées doivent être apportés.

HIDRADÉNITE ECCRINE NEUTROPHILIQUE

Cette affection se manifeste par des placards ou des nodules érythémateux. A l'examen dermatopathologique, la portion sécrétoire des glandes sudoripares eccrines est en partie nécrosée et entourée d'un infiltrat à prédominance neutrophilique. Une métaplasie squameuse est parfois retrouvée. Cette affection se manifeste le plus souvent chez des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë ou ceux recevant un traitement par G-CSF.

La cytarabine et d'autres agents chimiothérapeutiques en sont responsables. Le diagnostic différentiel évoque une cellulite infectieuse, une GVHR, un érythème polymorphe ou une leucémie.

L'hidradénite ecchrine neutrophilique régresse habituellement de manière spontanée en 2 à 3 semaines.

HYPERPIGMENTATION

Des hyperpigmentations d'aspects divers sont des conséquences communes des chimiothérapies. Le fluorouracile peut être responsable d'une hyperpigmentation maculeuse irrégulière due à une surcharge mélanique des kératinocytes (16). L'hydroxyurée et les anthracyclines sont connues pour induire une mélanonychie longitudinale (17, 18). Des bandes transversales de mélanonychie ou une hyperpigmentation plus diffuse des ongles, des dents, des muqueuses, des paumes et des plantes peuvent accompagner un traitement par le cyclophosphamide. Une hyperpigmentation post-inflammatoire peut apparaître en couverture de trajets veineux perfusés par le docetaxel (19). Un type particulier d'hyperpigmentation décrit de manière imagée «en vibice» ou «en flagellation» est induit par la bléomycine. Il se présente sous forme de bandes transversales sur les zones du corps soumises à des pressions, mais il peut aussi être généralisé (20).

Une régression lente de ces hyperpigmentations peut suivre l'arrêt du traitement. Une photoprotection et un traitement par rétinoïdes topiques peuvent s'avérer utile. Les agents dépigmentants et des dermocorticoïdes aident à freiner la synthèse de mélanine dans les mélanocytes (21).

INTERTRIGO

Un intertrigo est une dermatite érythémato-squameuse des plis. La chaleur, la moiteur et les frottements sont des facteurs physiques impliqués dans son développement, tout comme une colonisation par des levures du genre *Candida* spp (22). De plus, la doxorubicine et la dactinomycine pourraient déclencher des intertrigos axillaires et inguinaux (7). Le diagnostic différentiel doit être établi avec une dermatite séborrhéique, un psoriasis inversé, un érythrasma, une dermatophytose et une maladie de Hailey-Hailey.

Une pâte au miconazole (Zimycan®, Barrier Therapeutics) est active par ses propriétés tribologiques, antifongiques, antibactériennes et anti-inflammatoires (22). Une préparation apparentée, mais sans miconazole (Zimybase®, Barrier Therapeutics) peut aussi s'avérer efficace. Pour les intertrigos non infectieux, l'emploi de

dermocorticoïdes est associé à un risque d'atrophie cutanée.

KÉRATOSE ACTINIQUE ENFLAMMÉE

Les kératoses actiniques, précurseurs potentiels de carcinomes spinocellulaires, peuvent à un moment donné de leur évolution, être le siège d'une réaction inflammatoire. Ce phénomène peut indiquer une phase de régression néoplasique ou, au contraire, une progression néoplasique (23).

Certaines chimiothérapies incluant la cytarabine, le fluorouracile, la vincristine, la doxorubicine (3, 24), le sorafenib (25) et l'erlotinib (26, 27) sont responsables d'une telle réaction. Des traitements topiques avec le 5-fluorouracile et l'imiquimod exercent le même effet curatif. Le diagnostic différentiel doit faire envisager des réactions photoallergiques ou photo-irritatives.

L'inflammation iatrogène de kératoses actiniques ne doit pas inciter à l'arrêt de la chimiothérapie. Des applications d'un dermocorticoïde diminuent l'inflammation.

MUCITE

Une mucite est un effet fréquent de diverses chimiothérapies. Des érosions douloureuses et des aphtes se développent dans la bouche et à divers niveaux du tube digestif. La morbidité qui l'accompagne peut être sévère et conduire à l'arrêt du traitement anticancéreux.

Cette affection est particulièrement associée aux cytostatiques affectant la phase S de la synthèse d'ADN. Le fluorouracile, la cytarabine, le méthotrexate et le paclitaxel en sont les paradigmes (28). Le cyclophosphamide, l'idarubicine et la gemcitabine sont aussi impliqués, ainsi que le cetuximab et la dactinomycine (3). Les lésions surviennent habituellement entre 3 et 7 jours après l'administration du médicament.

La prévention de la mucite orale fait appel à des glaçons fondant en bouche, parfois à l'utilisation d'un laser de basse énergie de type helium-néon, et à l'emploi de G-CSF (29). La palifermine qui est un recombinant humain du facteur de croissance kératinocytaire exercerait aussi un effet bénéfique (30). Il est cependant possible que ce médicament stimule les cellules de certains carcinomes, ce qui en limite l'utilisation (3).

NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE

Une nécrolyse épidermique toxique est une conséquence grave, mais très rare de la chimio-

thérapie, en particulier par le méthotrexate (15, 31, 32). Il faut distinguer les mécanismes classiques de cette affection (33) d'un effet direct par blocage du cycle de division cellulaire (15).

Un érythème pigmenté fixe correspondant à une nécrose épidermique sur un ou plusieurs sites circonscrits du corps peut également être provoqué par la chimiothérapie. La lésion récidive à chaque administration de l'agent pharmacologique en cause. Le palitaxel a été mis en cause dans cette pathologie (3).

Le traitement de la nécrolyse épidermique toxique requiert des soins minutieux à visée antiseptique et une rééquilibration du bilan hydrique et ionique. Les soins sont similaires à ceux administrés aux grands brûlés. Le traitement de l'érythème pigmenté fixe consiste à éviter les récurrences en modifiant, si possible, la nature de la chimiothérapie. Les lésions qui sont érodées méritent des soins antiseptiques soigneux.

ONYCHOPATHIE

En plus des chromonychies (pigmentations unguéales) décrites ci-dessus, l'ongle peut-être affecté d'autres manières par la chimiothérapie. Les manifestations les plus classiques sont une onycholyse, souvent très douloureuse, et une suppuration sous-unguéale.

Le docetaxel, le paclitaxel et les anthracyclines peuvent induire une onycholyse proximale ou distale après quelques semaines de traitement (34). Une abcédation sous-unguéale est fréquente. L'estramustine exerce également une toxicité unguéale. Le gefitinib peut être responsable d'une paronychie avec ongle incarné (35). Ces altérations ne doivent pas être confondues avec une onychomycose. Des hémorragies unguéales se développent sous sorafenib.

Le traitement des troubles unguéaux liés à certaines chimiothérapies est mal codifié. Des réductions de dose et des espacements de l'administration de l'agent causal sont à envisager. L'avulsion unguéale partielle peut soulager la douleur.

RÉACTION DE RAPPEL D'IRRADIATION

Une réaction de rappel d'irradiation induite par un cytostatique peut se manifester par des macules discrètement érythémateuses jusqu'à une nécrose épidermique et une ulcération au site d'une précédente irradiation (36). Cette dernière peut avoir été administrée par radiothérapie conventionnelle ou par des bains d'électrons. Mais il peut aussi s'agir d'une simple exposition solaire. Le mécanisme biologique responsable

de cette réaction de rappel d'irradiation reste hypothétique. L'examen histologique décèle la présence de kératinocytes apoptotiques, de cellules fibroblastiques atypiques et d'ectasies vasculaires. Ce phénomène n'est pas confiné à la peau, car les viscères peuvent en être atteints, ce qui peut entraîner une morbidité importante (37).

La gemcitabine, le docetaxel et l'étoposide sont des agents reconnus être impliqués dans des réactions de rappel d'irradiation (3, 36, 37). La vinblastine et le méthotrexate sont particulièrement impliqués dans un processus de rappel lié à une photoréactivité accrue. La doxorubicine est un radiosensibilisateur pouvant induire des réactions évocatrices d'une nécrolyse épidermique toxique ou des coups de soleil sévères. Le cisplatine et le carboplatine sont aussi des radiosensibilisateurs.

Il faut éviter les réactions de rappel d'irradiation qui auraient la sévérité équivalente à celle d'une nécrolyse épidermique toxique comme, par exemple, après des bains d'électrons ou un bain de soleil. Lorsque la réaction est déclenchée, l'arrêt de la chimiothérapie et l'emploi de dermocorticoïdes freinent le processus réactionnel. Des soins antiseptiques sont requis en cas d'effraction de la barrière cutanée.

RÉACTION SIMULANT UNE CONNECTIVITE

Certaines chimiothérapies, comme la bléomycine, sont à l'origine de lésions sclérodermiques ou d'un phénomène de Raynaud (38). D'autres, comme l'hydroxyurée, sont responsables de réactions lupoides ou d'une dermatomyosite atteignant uniquement la peau (39, 40). Une biopsie cutanée est utile dans tous les cas évoquant une connectivite.

L'arrêt de la chimiothérapie, particulièrement des taxanes, se traduit par une réduction des lésions sclérodermiques (41).

RÉACTION URTICARIENNE

Les réactions urticariennes prurigineuses induites par la chimiothérapie peuvent s'accompagner d'hypotension et de tachycardie. Un angio-oedème est également possible, ainsi qu'une éosinophilie périphérique. Le carboplatine, la glabridine et le paclitaxel sont impliqués dans ce type de réaction d'hypersensibilité (42). L'intervention de IL-5 suite à une lyse massive de la néoplasie a été évoquée. L'éruption peut apparaître dès la première administration du médicament. D'autres agents de chimiothérapie sont susceptibles de provoquer des réactions

similaires. Citons le paclitaxel, l'étoposide, le cisplatine, le cyclophosphamide, la bléomycine, la doxorubicine et les agents anti-EGFR. Prurit et urticaire accompagnent le syndrome de relargage de cytokines observé chez 44% des patients traités par rituximab lors de la première perfusion, sans récurrence ultérieure (43, 44).

L'administration d'antihistaminiques et de glucocorticoïdes a été rapportée être bénéfique pour réduire ces phénomènes d'hypersensibilité. Une désensibilisation respectant des doses progressivement croissantes de l'agent de la chimiothérapie est également possible.

TOXIDERMIE MORBILLIFORME

Des aspects de toxidermie similaire aux formes communes induites par une grande variété de médicaments peuvent être produits par la chimiothérapie. Il s'agit alors, sur le plan histologique, d'une dermatite lymphoïde avec éosinophiles qui a une topographie d'interface dermo-épidermique, lichénoïde. Des kératinocytes apoptotiques sont dispersés dans l'épiderme.

Un autre groupe de toxidermies est beaucoup plus spécifique des cytostatiques. Les altérations cytologiques sont considérables au niveau des kératinocytes (15, 45) et des dendrocytes dermiques (46). Le diagnostic différentiel comporte la GVHR et un exanthème viral.

Divers agents chimiothérapeutiques sont responsables de ces toxidermies. La gemcitabine, l'étoposide, l'estramustine, le méthotrexate, la cytarabine (ara-C syndrome) et le rituximab en font partie (15, 46-48).

Tout épisode de toxidermie morbilliforme mérite une surveillance soignée, car une évolution vers un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique est possible. Une prémédication par une corticothérapie systémique a été rapportée être efficace (47, 48).

VASCULITE LEUCOCYTOCLASIQUE

Une vasculite cutanée leucocytoclasique avec nécrose fibrinoïde peut compliquer une chimiothérapie. La gemcitabine, le rituximab, l'hydroxyurée, le méthotrexate et le cisplatine sont parmi les agents impliqués (49-52).

Il faut particulièrement prendre garde à cette complication chez les patients porteurs d'un livedo des membres inférieurs ou se plaignant de doigts froids. L'arrêt de la chimiothérapie causale est recommandé. Une fois les ulcérations développées, la guérison est souvent lente à survenir.

XÉROSE

Une xérose et une desquamation anormale ont été rapportées avec le gefitinib et le cetuximab (5). Des émoullissants et agents hydratants améliorent cet état clinique.

CONCLUSION

La chimiothérapie est un grand pourvoyeur d'effets indésirables au niveau de la peau. Les identifier avec précision avec l'aide de la dermatopathologie permet un traitement adéquat réduisant la morbidité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Comment j'explore... une perte de cheveux chez un patient cancéreux. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 525-529.
2. Cetkovska P, Pizinger K, Cetkovsky P.— High-dose cytosine arabinoside-induced cutaneous reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2002, **16**, 481-485.
3. Wyatt AJ, Leonard GD, Sachs DL.— Cutaneous reactions to chemotherapy and their management. *Am J Clin Dermatol*, 2006, **7**, 45-63.
4. Lee MW, Seo CW, Kim SW, et al.— Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor. *Acta Derm Venereol*, 2004, **84**, 23-26.
5. Piérard-Franchimont C, Blaise G, Quatresooz P, et al.— Acné iatrogène paroxystique et les inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 11-14.
6. Perez-Soler R.— Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology*, 2003, **17**, S23-S28.
7. Lotem M, Hubert A, Lyass O, et al.— Skin toxic effects of polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin. *Arch Dermatol*, 2000, **136**, 1475-1480.
8. Nagore E, Insa A, Sanmartin O.— Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia («hand-foot») syndrome : incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol*, 2000, **1**, 225-234.
9. Laack E, Mende T, Knuffmann C, et al.— Hand-foot syndrome associated with short infusions of combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine. *Ann Oncol*, 2001, **12**, 1761-1763.
10. Vassallo C, Passamonti F, Merante S, et al.— Mucocutaneous changes during long-term therapy with hydroxyurea in chronic myeloid leukaemia. *Clin Exp Dermatol*, 2001, **26**, 141-148.
11. Cetkovska P, Pizinger K, Cetkovsky P.— High-dose cytosine arabinoside-induced cutaneous reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2002, **16**, 481-485.
12. Brown J, Burck K, Black D, et al.— Treatment of cytarabine acral erythema with corticosteroids. *J Am Acad Dermatol*, 1991, **24**, 1023-1025.
13. Lo SK, Yip D, Leslie M, et al.— 5-fluorouracil-induced erythema multiforme. *Int J Clin Pract*, 1999, **53**, 219-221.

14. Lowndes S, Darby A, Mead G, et al.— Stevens-Johnson syndrome after treatment with rituximab. *Ann Oncol*, 2002, **13**, 1948-1950.
15. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Cutaneous pathology mediated by chemotherapy. *J Cutan Pathol*, 1980, **7**, 387-393.
16. Lautenschlager S, Itin PH.— Reticulate, patchy and mottled pigmentation of the neck : acquired forms. *Dermatology*, 1998, **197**, 291-296.
17. Aste N, Fumo G, Contu F, et al.— Nail pigmentation caused by hydroxyurea : report of 9 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2002, **47**, 146-147.
18. Kroumpouzou G, Travers R, Allan A.— Generalized hyperpigmentation with daunorubicin chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*, 2002, **46**, S1-S3.
19. Schrijvers D, Van Den Brande J, Vermorken JB.— Supravenuous discoloration of the skin due to docetaxel treatment. *Br J Dermatol*, 2000, **142**, 1069-1070.
20. Miori L, Vignini M, Rabbiosi G.— Flagellate dermatitis after bleomycin : a histological and immunohistochemical study. *Am J Dermatol*, 1990, **12**, 598-602.
21. Petit L, Piérard GE.— Skin-lightening products revisited. *Int J Cosmet Sci*, 2003, **25**, 169-181.
22. Henry F, Piérard-Franchimont C, Flagothier C, Piérard GE.— Comment je traite ... un intertrigo lié à l'embonpoint. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 67-70.
23. Berhane T, Halliday GM, Cooke B, Barnetson RS.— Inflammation is associated with progression of actinic keratoses to squamous cell carcinomas in humans. *Br J Dermatol*, 2002, **146**, 810-815.
24. Hardwick N, Murray A.— Inflammation of actinic keratoses induced by cytotoxic drugs. *Br J Dermatol*, 1986, **114**, 639-640.
25. Lacouture ME, Desai A, Soltani K, et al.— Inflammation of actinic keratoses subsequent to therapy with sorafenib, a multitargeted tyrosine-kinase inhibitor. *Clin Exp Dermatol*, 2006, **31**, 783-785.
26. Hermanns JF, Quatresooz P, Piérard GE.— Taïaut ! Erlotinib a vu une kératose actinique : c'est l'hallali. *Dermatol Actual*, sous presse.
27. Hermanns JF, Piérard GE, Quatresooz P.— Erlotinib-responsive actinic keratoses. *Oncol Rep*, sous presse.
28. Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, et al.— Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis : complicating the treatment of cancer. *Neoplasia*, 2004, **6**, 423-431.
29. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB.— Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, **3**, CD000978.
30. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al.— Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 2590-2598.
31. Harrison PV.— Methotrexate-induced epidermal necrosis. *Br J Dermatol*, 1987, **116**, 867-869.
32. Paquet P, Jacob E, Pirson J, Piérard GE.— Drug-induced toxic epidermal necrolysis and pancytopenia : a puzzling association. *Int J Molec Med*, 2005, **16**, 29-33.
33. Paquet P, Piérard GE.— Toxic epidermal necrolysis : revisiting the tentative link between early apoptosis and late necrosis. *Int J Molec Med*, 2007, **19**, 3-10.
34. Léonard GD, Zujewski JA.— Docetaxel-related skin, nail, and vascular toxicity. *Ann Pharmacother*, 2003, **37**, 148.
35. Dainichi T, Tanaka M, Tsuruta N, et al.— Development of multiple paronychia and periungual granulation in patients treated with gefitinib, an inhibitor of epidermal growth factor receptor. *Dermatology*, 2003, **207**, 324-325.
36. Piroth MD, Krempien R, Wannemacher M, et al.— Radiation recall dermatitis from docetaxel. *Onkologie*, 2002, **25**, 438-440.
37. Friedlander PA, Bansal R, Schwartz L, et al.— Gemcitabine-related radiation recall preferentially involves internal tissue and organs. *Cancer*, 2004, **100**, 1793-1799.
38. Passiu G, Cauli A, Atzeni F, et al.— Bleomycin-induced scleroderma : report of a case with a chronic course rather than the typical acute/subacute self-limiting form. *Clin Rheumatol*, 1999, **18**, 422-424.
39. Dacey MJ, Callen JP.— Hydroxyurea-induced dermatomyositis-like eruption. *J Am Acad Dermatol*, 2003, **48**, 439-441.
40. Kupfer I, Balguer X, Courville P, et al.— Scleroderma-like cutaneous lesions induced by paclitaxel : a case study. *J Am Acad Dermatol*, 2003, **48**, 279-281.
41. Cleveland MG, Ajaikumar BS, Reganti R.— Cutaneous fibrosis induced by docetaxel : a case report. *Cancer*, 2000, **88**, 1078-1081.
42. Moon C, Verschraegen CF, Bevers M, et al.— Use of docetaxel (Taxotere) in patients with paclitaxel (Taxol) hypersensitivity. *Anticancer Drugs*, 2000, **11**, 565-568.
43. Gellrich S, Muche JM, Wilks A, et al.— Systemic eight-cycle anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy in primary cutaneous B-cell lymphomas – an applicational observation. *Br J Dermatol*, 2005, **153**, 167-173.
44. Scheinfeld N.— A review of rituximab in cutaneous medicine. *Dermatol Online J*, 2006, **12**, 3.
45. Yokel BK, Friedman KJ, Farmer ER, et al.— Cutaneous pathology following etoposide therapy. *J Cutan Pathol*, 1987, **14**, 326-330.
46. Quatresooz P, Piérard GE.— Dermal dendrocyte ballooning. *Am J Clin Dermatol*, 2006, **7**, 391-392.
47. Ek T, Jarfelt M, Mellander L, et al.— Proinflammatory cytokines mediate the systemic inflammatory response associated with high-dose cytarabine treatment in children. *Med Ped Oncol*, 2001, **37**, 459-464.
48. Chng WJ.— Cytarabine syndrome revisited. *Br J Haematol*, 2003, **122**, 875.
49. Del Pozo J, Martinez W, Garcia-Silva J, et al.— Cutaneous ulceration as a sign of methotrexate toxicity. *Eur J Dermatol*, 2001, **11**, 450-452.
50. Dereure O, Navarro R, Rossi JF, et al.— Rituximab-induced vasculitis. *Dermatology*, 2001, **36**, 203-205.
51. Voorburg Am, van Beek FT, Sille PH, et al.— Vasculitis due to gemcitabine. *Lung Cancer*, 2002, **36**, 203-205.
52. Venat-Bouvet L, Ly K, Szelag JC, et al.— Thrombotic microangiopathy and digital necrosis : two unrecognized toxicities of gemcitabine. *Anticancer Drugs*, 2003, **14**, 829-832.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be